

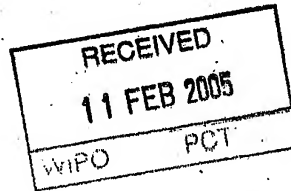
PCT/EP200 5 / 000 420

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EPOS/00420

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

10 2004 004 719.7

Anmeldetag:

29. Januar 2004

Anmelder/Inhaber:

BASF Aktiengesellschaft,
67056 Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von
enantiomerenreinen Aminoalkoholen

IPC:

C 12 P 41/00

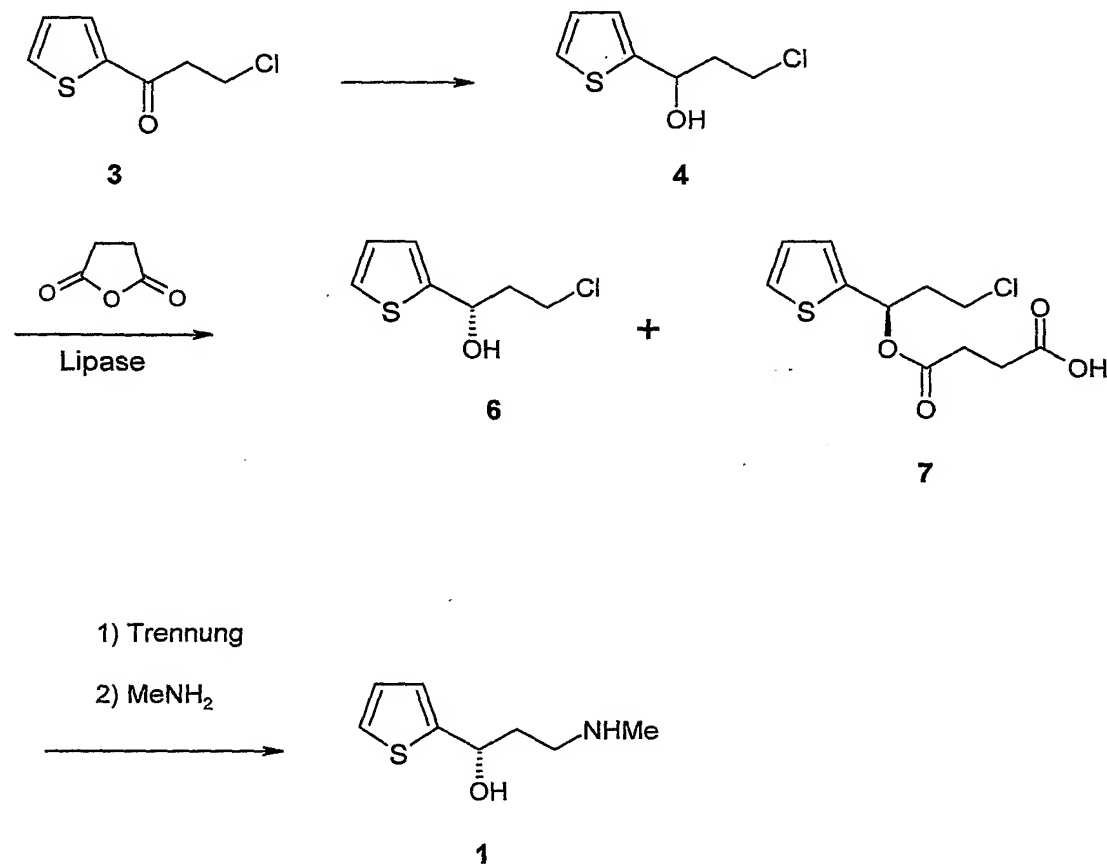
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Oktober 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Kahle

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Alkohol der Formel 1, wobei man



5

- (i) das Keton der Formel 3 zum racemischen Alkohol der Formel 4 reduziert,
- (ii) den racemischen Alkohol der Formel 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 acyliert,
- (iii) den Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 vom nicht-umgesetzten Enantiomer der Formel 4 abtrennt,
- (iv) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel 4 mit Methylamin zum enantiomerenreinen Alkohol der Formel 1 umsetzt.

10

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reduktion in Stufe (i) mit NaBH₄ vorgenommen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Lipase in Stufe (ii) eine immobilisierte Lipase ist.

20

2

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Lipase in Stufe (ii) aus Burkholderia oder Pseudomonas ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Abtrennung in Stufe (iii) in Form der konjugierten Base des Bernsteinsäurehalbesters der Formel 7 erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Umsetzung der Stufe (ii) in einem Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel durchgeführt wird.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die als Lösungsmittel Heptan verwendet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verfahren kontinuierlich betrieben wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei eine immobilisierte Lipase in einem Säulenreaktor verwendet wird.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei als Lösungsmittel in Stufe (ii) Ethylencarbonat oder Propylencarbonat verwendet wird.

Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Aminoalkoholen

Beschreibung

5 Der Aminoalkohol **1** (Figur 1) [(1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol] ist ein
gefragtes Zwischenprodukte bei der Herstellung des Pharmazeutikums Duloxetine®
((+)-(S)-N-methyl-3-(1 naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat). Die bisherige Her-
stellmethode für dieses Intermediat ist aufwendig und benötigt teure und empfindliche
10 wendige Chromatographie benötigt, siehe beispielsweise EP 273658 A1; Liu et.al.,
Chirality 2000, 12 (1), 26-29; Wheeler et.al, J. Labelled Comp. Radiopharm. 1995,
36(3), 213-23; US 5362886, EP 457559, Deeter et al, Tet. Lett. 1990, 31(49), 7101-4

15 Es bestand daher die Aufgabe, einfachere und kostengünstigere Verfahren zur Her-
stellung von Duloxetine® bzw. dessen Vorstufen bereitzustellen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt einen neuen kostengünstigen Weg zu der iso-
merenreinen Verbindung. Ferner wird ein Weg beschrieben, um ein unerwünschtes
Nebenprodukt ohne Chromatographie einfach abzutrennen.

20 Die erfindungsgemäße Synthese ausgehend vom Keton **3** [3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-
propanon] ist in Figur 1 gezeigt :

- 25 (i) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem
Alkohol der Formel **1**, wobei man
(ii) das Keton der Formel **3** zum racemischen Alkohol der Formel **4** reduziert,
(iii) den racemischen Alkohol der Formel **4** mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegen-
wart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel **7**
acyliert,
30 (iv) den Bernsteinsäurehalbester der Formel **7** vom nicht-umgesetzten Enantiomer
der Formel **4** abtrennt,
(v) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel **4** mit Methylamin zum enantio-
merenreinen Alkohol der Formel **1** umsetzt.

35 Ausgehend vom Keton **3** [3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon] wird durch Reduktion, bei-
spielsweise mit Borhydrid, bevorzugt NaBH₄, der entsprechende Alkohol **4** in racemi-
scher Form gebildet (Stufe (i)). Bei dieser Reduktion tritt aber auch zu einem geringen
Prozentsatz als Nebenprodukt der Alkohol **5** [1-(2-thienyl)-propan-1-ol] auf, der durch
Hydrierung der Chlorfunktion entsteht. Das Nebenprodukt (Alkohol **5**) beträgt zwischen
40 1 und 15% des eingesetzten Ketons **3**. Die Abtrennung dieses Alkohols **5** vom Produkt
4 auf dieser Stufe ist schwierig und erfordert eine aufwendige Chromatographie.

Vorteilhaft wird diese Verunreinigung in der letzten Stufe (Stufe (iv)) bei der Umsetzung mit Methylamin abgetrennt, da 5 nicht mit Methylamin reagiert und auch nicht kristallisiert.

- 5 In der nächsten Stufe (Stufe (ii)) wird der racemische Alkohol 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester 7 acyliert, d.h. ein Enantiomer reagiert mit dem Bernsteinsäureanhydrid während das andere Enantiomer unverändert vorliegt. Die Selektivität der Acylierung kommt dabei durch die Stereospezifität der Lipase zustande.

10

In der Regel wird unter den beschriebenen Bedingungen das R-Enantiomer des Alkohols 4 zum Bernsteinsäurehalbester 7 acyliert, während das S-Enantiomer von 4 (= 6) unverändert bleibt.

15

Für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet sind eine Vielzahl von Lipasen, die in der organischen Synthese Verwendung finden (K. Faber, "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer Verlag, Berlin, 2. Auflage 1995).

20

Besonders geeignete Lipasen sind solche der Homologiefamilie I.1 und I.2, wie sie gemäss Arpigny und Jäger (Biochem. J. 1999, 343, 177-183, Tabelle 1) klassifiziert werden. Hierunter sind besonders geeignet die Lipasen, die sich aus Pseudomonas-Stämmen, beispielsweise aus Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fragi, Pseudomonas wisconsinensis, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas vulgaris, Pseudomonas luteola, Pseudomonas spec. DSM8246, aus Burkholderia-Stämmen, beispielsweise Burkholderia cepacia, Burkholderia glumae, Burkholderia plantarii, sowie aus Acinetobacter calcoaceticus, Chromobacterium viscosum, Vibrio cholerae isolieren lassen.

25

30

Ferner sind für das erfindungsgemäße Verfahren auch solche Lipasen geeignet, die ausgehend von den o.g. Lipasen durch genetic engineering verändert, adaptiert oder optimiert worden sind.

35

Die Lipasen können in Form ganzer Zellen, als zellfreier Extrakt oder in Form von aufgereinigten Proteinen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Lipasen in Form von teilgereinigter oder hochgereinigter Proteinlösungen.

40

Die Lipasen können auch durch dem Fachmann bekannte Verfahren auf einem Träger immobilisiert und anschließend in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden (z.B. Persson et al. Biotechnology Letters 2000, 22(19) 1571-1575). Die Verwendung von immobilisierten Lipasen ist insbesondere bei einer kontinuierlichen Verfahrensführung eine bevorzugte Ausführungsform. Hierzu können die Lipasen vorteilhaft immobilisiert in einer Säule oder einem Rohrreaktor verwendet werden.

Die Umsetzung (Stufe (ii)) geschieht bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder einem Ester.

- 5 Besonders geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung in Stufe (ii) sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Octan oder Gemische davon. Weitere gut geeignete Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol und Toluol. Gut geeignet sind ferner die niedrigen Alkylester der Kohlensäure wie Ethylencarbonat oder Propylencarbonat.

- 10 In einer weiteren Umsetzung (Stufe (iii)) wird nun der Bernsteinsäurehalbester (7) vom nicht umgesetzten Enantiomer (6) getrennt. Dies geschieht zweckmäßigerweise durch Extraktion des Bernsteinsäurehalbesters (7) bzw. dessen Salz, insbesondere dessen Alkalisalz, mittels einer wässrigen Phase. Eine bevorzugte Ausführungsform ist die in Beispiel 2 beschriebene wässrige Extraktion in Gegenwart von Natriumcarbonat.

- 15 Je nachdem welches Enantiomer des Alkohol 4 gewünscht wird, können nun entweder die organische Phase, die das Enantiomer 6 enthält oder die wässrige Phase, die das andere Enantiomer in Form des Bernsteinsäurehalbesters 7 enthält, aufgearbeitet werden. Der Bernsteinsäurehalbester 7 kann durch gängige Hydrolyseverfahren in
20 Bernsteinsäure und das Enantiomer des Alkohols gespalten werden.

In einer weiteren Umsetzung (Stufe (iv)) wird der gewünschte enantiomerenreine Alkohol mit Methylamin zum enantiomerenreinen Aminoalkohol 1 umgesetzt.

- 25 Das geschieht üblicherweise mit Methylamin in Gegenwart von Wasser und Methanol, wie es in Beispiel 3 beschrieben wird. Auf dieser Stufe wird das bisher mitgeführte Nebenprodukt 5, das in Stufe (i) zu einem geringen Umfang entstanden ist, abgetrennt, da es nicht mit Methylamin reagiert und bei der anschließenden Reinigung von 1, beispielsweise durch Umkristallisieren, leicht entfernt werden kann.

- 30 Der durch das erfindungsgemäße Verfahren in hoher Enantiomerenreinheit darstellbare Aminoalkohol 1 ist ein gesuchtes Vorprodukt für die Herstellung des eingangs erwähnten Pharmazeutikums Duloxetine®.

- 35 Beispiel 1:

Herstellung von 4 [3-Chlor-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]:

- 40 In einem Gemisch aus 400 ml Toluol und 200 g Methanol werden 204 g (1.21 Mol) Keton 3 bei 0°C vorgelegt. Nach Zugabe von 2 g 30 % NaOH werden innerhalb von 2.5 h 21.4 g Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach 40 min Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml eiskalte 10 % Essigsäure gegeben. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird die organische Phase über Natriumsulfat

trennen der wäßrigen Phase wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Erhalten werden 198 g **4**, welches ca. 10 % **5** enthält.

Beispiel 2:

5

Herstellung von **6** [(1S)-3-Chlor-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]:

197 g (1.16 Mol) Alkohol **4**, enthaltend 10 % Alkohol **5** (d.i. das aus Beispiel 1 erhaltene Reaktionsprodukt) werden in 1 Liter MTBE vorgelegt. Dann werden 64.4 g
10 (0.64 Mol) Bernsteinsäureanhydrid und 10 g Lipase aus *Burkholderia plantarii* zugegeben. Das Gemisch wird 20 h bei RT gerührt und durch Filtration vom Enzym befreit. Nach Zugabe von 1.4 l Wasser wird mit Natriumcarbonat auf pH = 9 gestellt und die Wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 96 g **6** erhalten, welches ca. 10 % des entsprechenden Antipoden von **5** enthält.

15

Beispiel 3:

Herstellung von **1** [(1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol]

20

In einem Druckbehälter werden 20 g (0.093 Mol) Alkohol **6**, enthaltend ca. 10 % des entsprechenden Antipoden von **5** (d.i. das Reaktionsprodukt aus Beispiel 2) in 40 g Methanol vorgelegt und mit 74 g einer 40 % Methylamin Lösung in Wasser versetzt und 20 h bei 75°C unter Eigendruck gerührt. Nach beendigter Reaktion werden 5 g
25 30 % NaOH zugegeben und das Gemisch wird 10 min bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wird in 100 ml Toluol aufgenommen. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Anteils wird der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert.

25

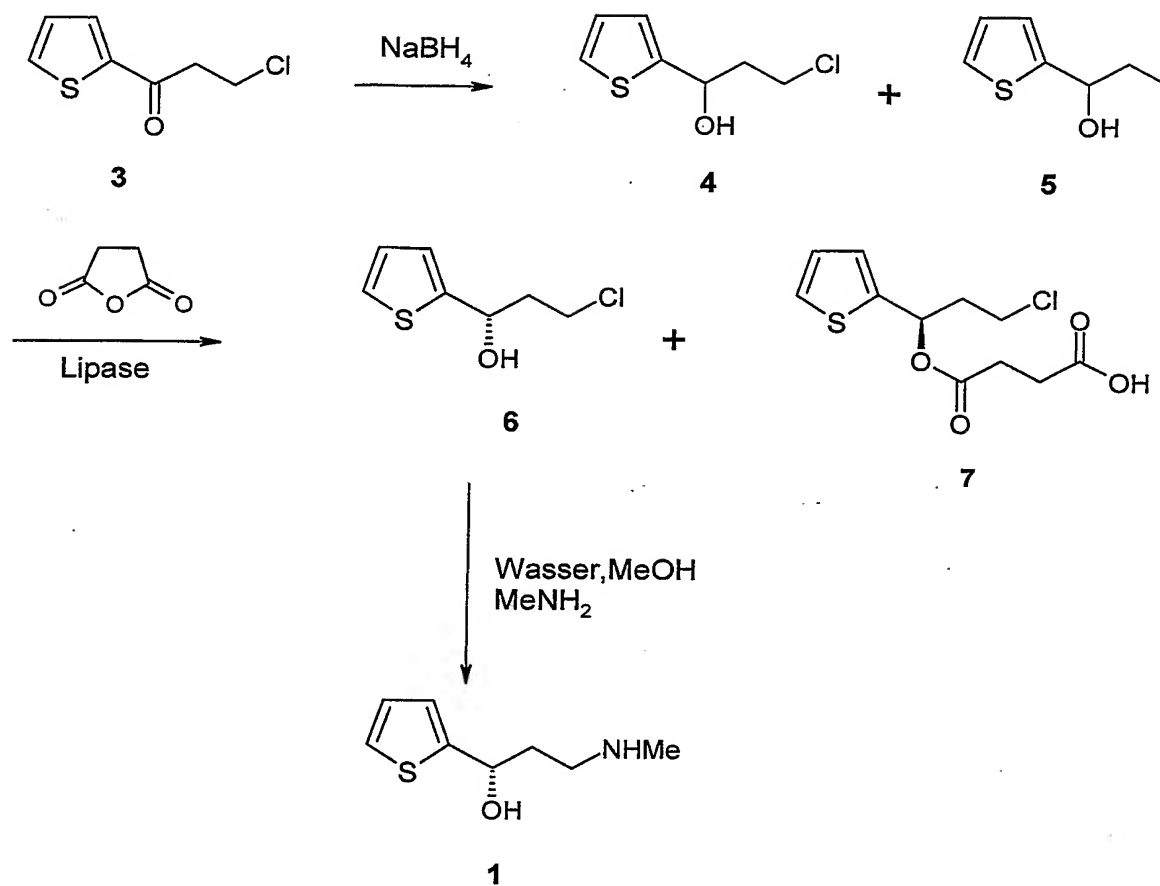
Es wurden 13.17 g farblose Kristalle von **1** erhalten (Drehwert : $c = 1$ in MeOH, $\alpha_D^{25} = -13.2^\circ$ entsprechend einem optisch reinen Produkt.

30

Figur 1 beschreibt das Reaktionsschema für die Herstellung von (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol ausgehend von 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon

5

Figur 1:



Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Aminoalkoholen

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem Alkohol der Formel 1, wobei man
- (i) das Keton der Formel 3 zum racemischen Alkohol der Formel 4 reduziert,
 - (ii) den racemischen Alkohol der Formel 4 mit Bernsteinsäureanhydrid in Gegen-
 - 10 wart einer Lipase enantioselektiv zum Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 acyliert,
 - (iii) den Bernsteinsäurehalbester der Formel 7 vom nicht-umgesetzten Enantiomer der Formel 4 abtrennt,
 - (iv) den enantiomerenreinen Alkohol der Formel 4 mit Methylamin zum enantio-
 - merenreinen Alkohol der Formel 1 umsetzt.